

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION A UN BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②2 Date de dépôt 24 août 1972, à 16 h 1 mn.
④1 Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 12 du 22-3-1974.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00.

⑦1 Déposant : Société dite : SHIONOGI & CO., LTD., résidant au Japon.

⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Chereau & Cabinet Rodes Réunis, Conseils en brevets d'invention,
107, boulevard Péreire, 75017 Paris.

⑤4 Procédé de fabrication de préparations pharmaceutiques de peptides de corticotropine
et nouveaux produits ainsi obtenus.

⑦2 Invention de :

③3 ③2 ③1 Priorité conventionnelle :

⑥1 Références du brevet principal : Brevet d'invention n. 71.41329 du 18 novembre 1971.

⑥0 Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

La présente addition se rapporte à des changements, additions et perfectionnements apportés à la demande de brevet français n° 71/41.329, pris le 18 novembre 1971, pour "Procédé de fabrication de préparations pharmaceutiques de peptides de corticotropine et nouveaux produits ainsi obtenus".

Dans la demande de brevet français citée, on décrivait une préparation pharmaceutique comprenant un peptide de corticotropine, un composé formant des complexes, et un membre choisi dans le groupe se composant d'une amine organique, d'un sel d'aluminium et de leurs mélanges.

Pour les amines organiques décrites, on avait cité une alcoolamine inférieure, une alkyl(inférieur)amine, un aminoacide et ses dérivés, un oligopeptide, un polyaminoacide, la pyridine et ses dérivés, l'imidazole et ses dérivés, une base d'acide nucléique, un nucléoside de purine, un nucléoside de pyrimidine, un nucléotide de purine, un nucléotide de pyrimidine, une amine hétérocyclique aliphatique, la pyrazine et ses dérivés, un dérivé d'acide oxalique, l'ammoniac, une amine aromatique, la pyrimidine et ses dérivés et un mélange de ces produits.

La demanderesse a maintenant trouvé que d'autres amines pouvaient être utilisées pour la fabrication des préparations pharmaceutiques du type mentionné précédemment.

Selon la présente invention, on prévoit une préparation pharmaceutique à base d'un peptide de corticotropine, d'un composé formant des complexes et d'une amine organique selon la demande de brevet français n° 71/41.329, caractérisée en ce que l'amine organique est un membre choisi dans le groupe comprenant des alkylèneamines et leurs dérivés ayant 2 à 10 atomes de carbone, le pyridoxal, le phosphate de 3'- ou 5'-pyridoxal, la pyridoxine, le phosphate de 3'- ou 5'-pyridoxine, la pyridoxamine, le phosphate de 3'- ou 5'-pyridoxamine, les vitamines K, la pyrazolone et ses dérivés, la guanidine et ses dérivés, la xanthine et ses dérivés, les amides d'acide sulfanylique, et les amines primaires, secondaires ou tertiaires en général, et un mélange de ces produits.

Pour les alkylène amines et leurs dérivés selon la présente invention, on peut citer l'éthylènediamine, l'acide éthylènediaminetétracétique et la méthénamine. Les vitamines K les plus importantes à utiliser sont la vitamine K₅, la vitamine K₆ et la vitamine K₇ et les dérivés de pyrazolone sont particulièrement l'aminopyrine et l'antipyrine.

En ce qui concerne les dérivés de guanidine, on peut citer le phénylbiguanide, le sulfaguanide et le morpholbiguanide. La théophylline et le plus important des dérivés de xanthine, en tant qu'amine à utiliser dans les présentes préparations pharmaceutiques.

5 Parmi les dérivés d'amides d'acide sulfanylique, on peut citer le sulfaméthoxazole, le sulfathiazole et le sulfapyrazole.

Dans la liste indiquée précédemment, les dérivés de pyridine cités sont les amines préférées. Toutes ces amines peuvent être employées, de préférence, en quantité allant de 0,01 à 5 fois
10 (rapport molaire) la quantité du composé formant des complexes.

On a également trouvé, dans les groupes d'amines indiqués dans la demande de brevet français n° 71/41.329, que les produits suivants étaient particulièrement utiles :

1. l'asparagine, la carnitine, la citruline, l'ornithine, la cystéine, la cystine, le phosphate de sérine, la cyclosérine, la thiolhistidine en tant qu'acides aminés et leurs dérivés
2. l'histidylalanine en tant qu'oligopeptide
3. l'hydrazide d'acide isonicotinique comme dérivé de pyridine
4. l'indole et la 2-méthyl-2-imidazoline en tant que dérivés d'imidazole
- 20 5. l'acide p-aminosalicylique en tant qu'amine aromatique.

La présente invention sera maintenant décrite en relation avec l'exemple suivant, donné à titre d'illustration et non de limitation.

25 EXEMPLE

D'une manière semblable à celle décrite dans l'exemple 7 de la demande de brevet français n° 71/41.329, on a obtenu une préparation de complexe de peptide dont la composition est donnée ci-dessous :

30	[Gly ¹]-ACTH(1-18)-NH ₂ (20 mg/ml)*	0,2 ml
	Chlorure de zinc*100 mM	0,8 ml
	Phosphate de 5'-pyridoxine*18,2 mM	2,2 ml
	Alcool benzylique	0,04ml
	Phosphate acide disodique*100 mM	0,8 ml

35 Soude N
quantité nécessaire pour régler le pH à 7,0

Les composés marqués d'un astérisque sont dissous dans une solution physiologique saline et employés sous forme de solution.

La préparation obtenue ci-dessus (4 ml) est placée dans
40 un tube de sédimentation (hauteur 50 mm, diamètre intérieur 11 mm)

et mise à reposer à 37°C pendant 7 jours. Puis, le tube de sédimentation est secoué 5 fois de haut en bas pour remettre en suspension le gel de complexe sédimenté ; puis on laisse le tube au repos afin de mesurer la vitesse de sédimentation du gel de complexe. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant obtenu en utilisant une préparation témoin ne contenant pas de phosphate de 5'-pyridoxine.

Temps (minutes)	4	10	15	20	30
Témoin	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0 (mm)
Phosphate de 5'-pyridoxine	0	0	0	0	0,5 (mm)

On a trouvé que la quantité de 11-hydroxycorticostéroïde dans le plasma de rats privés de leur hypophyse 5 heures après injection intramusculaire de la préparation contenant le phosphate de 5'-pyridoxine, à la dose de 5 µg/5 pl/rat, était de 18,2 µg/dl. Par contre, on a trouvé que la quantité de 11-hydroxycorticostéroïde, quand on a injecté de la même façon la préparation témoin, était de 5,0 µg/dl.

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDEICATIONS

1 - Préparation pharmaceutique à base d'un peptide de corticotropine, d'un composé formant des complexes et d'une amine organique selon la demande de brevet français n° 71/41.329, caractérisée en ce que l'amine organique est un membre choisi dans le groupe comprenant des alkylène amines et leurs dérivés ayant 2 à 10 atomes de carbone, le pyridoxal, le phosphate de 3'- ou 5'-pyridoxal, la pyridoxine, le phosphate de 3'- ou 5'-pyridoxine, la pyridoxamine, le phosphate de 3'- ou 5'-pyridoxamine, les vitamines K, la pyrazolone et ses dérivés, la guanidine et ses dérivés, la xanthine et ses dérivés, les amides d'acide sulfanylique, et un mélange de ces produits.

2 - Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise, comme alkylèneamines, l'éthylènediamine, l'acide éthylènediaminetétracétique et la méthénamine.

3 - Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on emploie la vitamine K₅, la vitamine K₆ ou la vitamine K₇ en tant que vitamine K.

4 - Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on utilise, comme dérivé de guanidine, le phénylbiguanide, le sulfaguanide et le morpholbiguanide.

5 - Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'on emploie la théophylline comme dérivé de xanthine.

6 - Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sulfaméthoxazole, le sulfathiazole ou le sulfapyrazole est employé comme amide d'acide sulfanylique.